

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu[®])

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.07.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Charakteristische molekulare Unterschiede zwischen Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) und Trastuzumab Emtansin (T-DM1)	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Trastuzumab-Deruxtecan. Quelle: Modifiziert nach (2, 9, 10)	7
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Trastuzumab-Deruxtecan. Quelle: Eigene Darstellung basierend auf (10).....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	antibody drug conjugate, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DAR	drug antibody ratio, Antikörper-Wirkstoff-Verhältnis
DNA	Deoxyribonucleic Acid, Desoxyribonukleinsäure
e.V.	Eingetragener Verein
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittel-Agentur
EU	Europäische Union
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HER2	Humaner epidermaler Rezeptor 2
IC	half maximal inhibitory concentration, mittlere inhibitorische Konzentration
IgG1	Humanisierter Immunglobulin G1
mAb	monoclonal antibody, monoklonaler Antikörper
MCC	Maleimidomethyl-Cyclohexan-1-carboxylat (MCC)-Thioether-Linkerelement
NSCLC	non-small cell lung cancer, Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
PZN	Pharmazentralnummer
T-DM1	Trastuzumab Emtansin
T-DXd	Trastuzumab-Deruxtecan

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 0 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Trastuzumab-Deruxtecan
Handelsname:	Enhertu®
ATC-Code:	L01FD04

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17253219	EU/1/20/1508/001	100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Nach der Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche mit 5 ml Lösung 20 mg/ml Trastuzumab-Deruxtecan.	1 Durchstechflasche

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Solide Tumore werden neben ihrer Organlokalisation nach den sie bedingenden oder begleitenden molekularen Expressionsmustern klassifiziert. Ein wesentlicher prognostischer als auch prädiktiver Faktor ist der humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2). Solide Tumore, welche durch eine Überexpression von HER2 gekennzeichnet sind, wurden für die Brust, den Eierstock, die Blase, den Darm, sowie den Magen und den nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (engl. non-small cell lung cancer, NSCLC) beschrieben (1, 2).

Die HER2-Proteine gehören zu einer Familie von Rezeptor-Tyrosinkinase, die vielfältige Signalwege mit Auswirkungen auf das Zellwachstum, die Proliferation und das Überleben der Zellen bedingen (3). HER2-positive Tumore sind durch eine gesteigerte Proliferationsrate und Angiogenese, eine reduzierte Apoptoserate und ein gesteigertes Risiko für eine systemische Metastasierung gekennzeichnet, welches einen prognostisch ungünstigen, aggressiven Krankheitsverlauf bedingt (4-7). Die Neuentwicklung des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats (engl. antibody drug conjugate, ADC) Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) wurde zur Therapie von verschiedenen HER2-positiven Tumorentitäten entwickelt, wie insbesondere dem metastasierten HER2-positiven Brust- oder Magenkrebs.

Die Erfassung des HER2-Status ist bedeutsam für die Therapieentscheidungen im HER2-positiven Mammakarzinom, für welches bereits mehrere zielgerichtete Therapien zur Verfügung stehen. Entsprechend den Empfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. ist in der metastasierten Situation die Wahl der medikamentösen Therapie u.a. abhängig vom Estrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2-Status. Dementsprechend wird die erneute Bestimmung der Rezeptoren anhand einer Metastasenbiopsie empfohlen, da sich der Status im Verlauf der Erkrankung und im Vergleich zur Ersterkrankung ändern kann (8).

Zielgerichteter Transport eines membrangängigen Wirkstoffes durch Trastuzumab-Deruxtecan

Bei Trastuzumab-Deruxtecan handelt es sich um ein HER2-gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (engl. antibody drug conjugate, ADC), bei dem der anti-HER2-Antikörper Trastuzumab über einen spaltbaren Maleimid-Tetrapeptid-Linker kovalent an den Topoisomerase I-Inhibitor DXd gebunden ist (Abbildung 2-1).

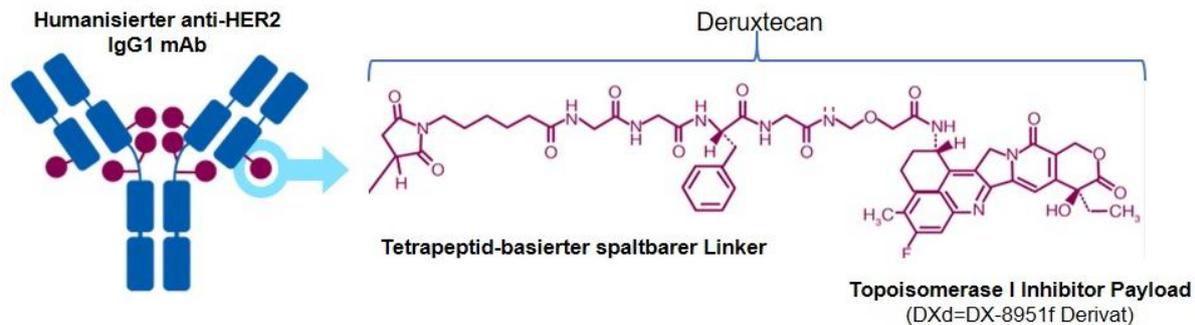


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Trastuzumab-Deruxtecan. Quelle: Modifiziert nach (2, 9, 10)

ADC bestehen aus einem Antikörper, der eine zielgerichtete Bindung an die Tumorzellen ermöglicht, sowie einer zytotoxischen Komponente, der sogenannten Payload. Im Vergleich zu anderen ADC, die in der Regel ein Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis von zwei bis vier aufweisen, ermöglicht das eingesetzte Linkersystem eine stabile und homogene Konjugation von acht Payload-Molekülen pro Antikörper (1). Der Antikörper von T-DXd (MAAL-9001) ist ein humanisierter Immunglobulin G1 (IgG1) monoklonaler Antikörper mit der gleichen Aminosäuresequenz wie Trastuzumab (11). Bei der Payload (Exatecan-Derivat MAAA-1181a, DXd) handelt es sich um einen zellmembrangängigen Topoisomerase I-Inhibitor (11), der in präklinischen *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen eine etwa zehnfach stärkere Wirksamkeit als SN-38, der aktive Metabolit des Topoisomerase I-Inhibitors Irinotecan, und eine geringe Halbwertszeit bei Freisetzung im Blutplasma zeigte (1). Das Enzym Topoisomerase I reguliert die Topologie der Desoxyribonukleinsäure (DNA) durch temporäre Einzelstrangbrüche und spielt dadurch eine entscheidende Rolle bei der DNA-Replikation sowie der Transkription (12). Eine Inhibition von Topoisomerase I führt daher zu einer Ansammlung von Einzel- bzw. Doppelstrangbrüchen der DNA und resultiert letztlich in der Apoptose der Zielzelle.

Nachdem Trastuzumab-Deruxtecan an den HER2-Rezeptor auf der Zelloberfläche der Zieltumorzelle gebunden hat (Abbildung 2-2), wird es über Endozytose in die Tumorzelle aufgenommen. Durch lysosomale Enzyme wie Cathepsin B und L, welche verstärkt in Tumorzellen produziert werden, wird die Payload vom Linker abgespalten und im Zytoplasma freigesetzt, welches letztlich zur Apoptose der Tumorzelle führt (1, 2, 11, 13). Trotz des hohen Wirkstoff-Antikörper-Verhältnisses ist Trastuzumab-Deruxtecan im Blutplasma sehr stabil,

sodass aufgrund seiner hohen zielgerichteten Eigenschaft eine hohe antitumorale Wirksamkeit bei günstigem Sicherheitsprofil vorliegt (1, 2, 11, 13). Die abgespaltene Payload besitzt eine hohe Zellmembrangängigkeit, wodurch es in den Zellkern der Zielzelle und in benachbarte Tumorzellen – auch unabhängig von ihrer HER2 Expression – eindringt und auch dort zur Apoptose führt (Bystander Effekt) (Abbildung 2-2) (2, 9).

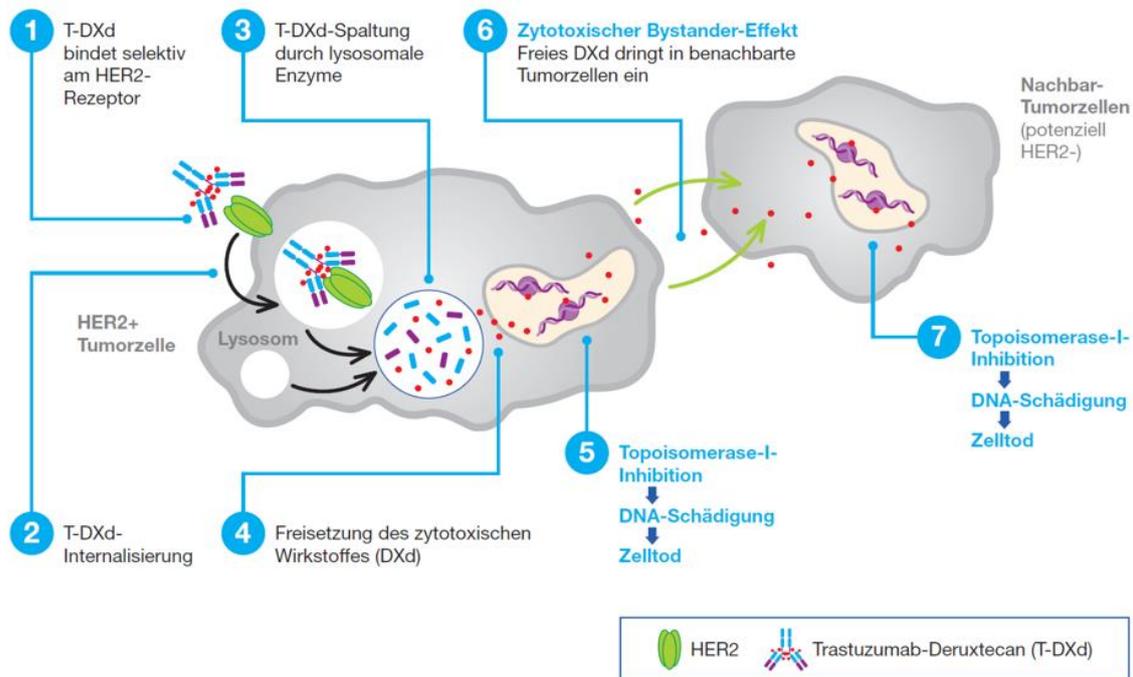


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Trastuzumab-Deruxtecan. Quelle: Eigene Darstellung basierend auf (10)

Zusammenfassung der Eigenschaften von Trastuzumab-Deruxtecan

Die innovative Linkertechnologie

Der spaltbare Maleimid-Tetrapeptid-Linker (MAAA-1162a) bindet den Antikörper Trastuzumab kovalent an bis zu acht Moleküle des Exatecan-Derivat MAAA-1181a, einen Topoisomerase I-Inhibitor. Das Linkersystem gewährleistet eine hohe Stabilität des ADC im Blutplasma (1, 2). Die selektive, intrazelluläre und vollständige Abspaltung der Payload vom Linkerelement erfolgt erst durch lysosomale Enzyme wie Cathepsin B und L, die in Tumorzellen stark überexprimiert werden. (1, 2, 14).

Die Topoisomerase I-Inhibition

Das Enzym Topoisomerase I spielt eine Schlüsselrolle bei der DNA-Replikation und Transkription. Eine Inhibition der Topoisomerase I führt zu einer Ansammlung von Einzel- bzw. Doppelstrangbrüchen der DNA, wodurch die Apoptose der Zielzelle resultiert. Im Vergleich zu anderen Zytostatika in der Krebstherapie bietet Trastuzumab-Deruxtecan somit

einen alternativen und innovativen Angriffspunkt zur Bekämpfung der Tumorzellen (1, 2, 15). Zudem besitzt der Wirkstoff DXd in präklinischen Studien eine etwa zehnfach stärkere inhibitorische Wirksamkeit als SN-38, der aktive Metabolit des Topoisomerase I-Inhibitors Irinotecan, einem gängigen Zytostatikum in der Behandlung bestimmter Tumorentitäten (1). Der freigesetzte, hoch zytotoxische Wirkstoff DXd ist durch eine kurze Halbwertszeit im Körper der Patient*innen gekennzeichnet, sodass eine systemische Exposition mit der unkonjugierten Payload DXd verringert ist. Diese Eigenschaften von Trastuzumab-Deruxtecan reduzieren ungerichtete Schädigungen von gesunden Körperzellen und begünstigen ein beherrschbares Sicherheitsprofil.

Membrangängigkeit und Bystander-Effekt

In vitro und *in vivo* Studien zeigen, dass die abgespaltene Payload DXd aufgrund seiner chemischen Beschaffenheit und molekularen Größe eine hohe Membranpermeabilität aufweist. Bei der enzymatischen Spaltung verbleibt eine Amino-Methylen-Einheit an der Payload, was mit einer reduzierten Hydrophobizität des Moleküls einhergeht und die Membrangängigkeit erlaubt (14). Dadurch kann die Payload sowohl in den Zellkern als auch in benachbarte Tumorzellen eindringen. Da diese Diffusion unabhängig von der HER2 Expression lokal erfolgt, erhöht dieser Bystander-Effekt die Wirksamkeit von T-DXd (Abbildung 2-2) (2, 9).

Evolution der HER2 gerichteten Therapien bis Trastuzumab-Deruxtecan

Die zielgerichtete Therapie bei Patient*innen mit einem HER2+ Mammakarzinom ist ein etabliertes Therapieprinzip. Nach der Entdeckung der HER2-Überexpression als prognostisch ungünstiger Parameter im Jahre 1987 (16), erfolgte die Entwicklung einer entsprechenden zielgerichteten Therapie – aus einem schlechten prognostischen Marker wurde ein guter prädiktiver Faktor.

Bereits in der Zulassungsstudie des ersten HER2-gerichteten Antikörpers Trastuzumab in den 1990er Jahren konnte gezeigt werden, dass die Bindung dieses Antikörpers an den HER2-Rezeptor zu einer Proliferationshemmung der HER2-exprimierenden Tumorzellen führt (17). Zum anderen wird eine Antikörper-vermittelte Rekrutierung von Immunzellen initiiert, die zur Lyse der targetierten Tumorzellen führt. Dieser Prozess ist als Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität bekannt (engl. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) (1, 9, 18, 19). Der therapeutische Einsatz dieses Wirkmechanismus konnte durch die Entwicklung des HER2/HER3-Antikörpers Pertuzumab noch effektiver genutzt werden.

Trotz ihrer anfänglichen Effektivität besitzen diese beiden Antikörper aufgrund ihres Wirkprinzips deutliche Limitationen: Sie führen aufgrund der direkten negativen Selektion HER2-exprimierender Zellen zu einer Abnahme der HER2-Expression, zur Entwicklung heterogener Expressionsmuster und zur Entwicklung von entsprechenden Therapie-bedingten Resistenzen. Die Wirkung von weiteren verfügbaren, gegen den HER2-Rezeptor gerichteten Behandlungen nimmt daher nach unmittelbarer anti-HER2-Vorbehandlung stetig ab oder versagt vollständig (20-23).

Zur weiteren Optimierung der Therapie in der metastasierten Situation des Mammakarzinoms erfolgte im Jahr 2013 die Zulassung von T-DM1 (Trastuzumab Emtansin, Kadcyla[®]) als erstem

ADC zur Behandlung von Patient*innen mit einem metastasierten HER2-positivem Mammakarzinom als Weiterentwicklung des Antikörpers Trastuzumab zum (engl.) Antibody drug conjugate (ADC). Die charakteristischen molekularen Unterschiede zwischen T-DXd und T-DM1 sind in Tabelle 2-3 dargestellt. Der Antikörper Trastuzumab ist bei T-DM1 über ein nicht spaltbares Maleimidomethyl-Cyclohexan-1-carboxylat (MCC)-Thioether-Linkerelement mit dem Zytotoxin Emtansin (DM1) verbunden. Bei diesem nicht-spaltbaren Linkersystem, wird der zytotoxische Wirkstoff erst durch den Abbau des Antikörpers nach Internalisierung des Konjugates freigesetzt.

Durch den Verbleib des Linkers im Verbund mit der Payload zeigt T-DM1 keine Membrangängigkeit und keinen Bystander-Effekt, die Payload verbleibt im Zellplasma. Die Wirksamkeit von T-DM1 manifestiert sich so nur in der primären Zielzelle und kann nicht auf benachbarte Tumorzellen übergreifen (24). Als Wirkstoff nutzt T-DM1 einen DM1-haltigen Metaboliten. Die Bindung dieses Metaboliten an Tubulin hemmt die Polymerisation von Mikrotubuli beim Aufbau des Zytoskeletts und führt schlussendlich zum Zelltod durch Verhinderung der Mitose (24, 25). Wie bereits für die Antikörper beschrieben, führt der Einsatz von Trastuzumab Emtansin zu weiteren, spezifischen Resistenzen z.B. durch Tubulin-Mutationen, welche die klinische Aktivität von T-DM1 limitieren und folglich die Ansprechraten sowie das progressionsfreie Überleben reduzieren. (25-27).

Am 18.01.2021 erfolgte die europäische Zulassung von T-DXd als ADC der zweiten Generation. T-DXd weist zahlreiche Unterschiede zu T-DM1 auf, die jeweils einzeln aber auch in ihrer Gesamtheit für die verbesserte Wirksamkeit verantwortlich gemacht werden können: Es wird mehr Payload pro Antikörper gebunden, der spaltbare Linker erhöht die Mobilität der membrangängigen Payload, die sowohl in der Zielzelle als auch in benachbarten Zellen die Apoptose auslöst. Die Payload wirkt im Zellkern und umgeht Resistenzmechanismen im plasmatischen Metabolismus. Die Stabilität des Linkers reduziert die systemische Toxizität außerhalb des Zielgewebes.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Unterschiede der verfügbaren gegen HER2 positiven Brustkrebs gerichteten ADCs im Überblick

Tabelle 2-3: Charakteristische molekulare Unterschiede zwischen Trastuzumab-Deruxtecán (T-DXd) und Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

Unterschiede Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC)		
Charakteristika	T-DXd	T-DM1
Payload <ul style="list-style-type: none"> • IC50-Toxizität (nM) bei HER2-positiven Zellen (KPL-4) • IC50-Toxizität (nM) bei HER2-negativen Zellen (MDA-MB-468) • Systemische Halbwertszeit 	Topoisomerase I-Inhibition (DNA-Synthese-Hemmer) 4,0 0,5 1,37 Stunden	Mikrotubuli-Inhibition (Zytoskelett-Hemmer) 24,8 40,5 3,12 Tage
Antikörper-Wirkstoff-Verhältnis (DAR)	Homogene Konjugation von 8:1 Payload-Molekülen pro Antikörper	Konjugation von 3,5:1 Payload-Molekül pro Antikörper
Linkersystem	Tumor-selektive Abspaltung, Payload wird spezifisch vom Linker getrennt	Keine Tumor-selektive Abspaltung, Linker verbleibt an Payload und wird mittels proteasomaler Degradation in der Tumorzelle abgebaut
Membrangängigkeit der Payload	Ja, durch Membranpermeabilität der Payload Wirkung in benachbarten Tumorzellen	Nein, keine Wirkung auf benachbarte Tumorzellen
Quellen: (1, 2, 24, 26, 28-32) Abkürzungen: IC: engl. half maximal inhibitory concentration, mittlere inhibitorische Konzentration; DAR: engl. drug-antibody ratio, Antikörper-Wirkstoff-Verhältnis.		

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu [®]) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben. ^b	nein	11.07.2022	A ^b
Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu [®]) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben. ^b	nein	18.01.2021	B ^b
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Trastuzumab-Deruxtecan wurde am 18.01.2022 mit dem Label von Teilanwendungsgebiet B zugelassen und am 01.02.2022 in Deutschland in Verkehr gebracht. Das Anwendungsgebiet B wurde im Zulassungstext zum 11.07.2022 durch A ersetzt. Der G-BA hat beiden Label-Texten unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien zugeordnet, denen jeweils spezifische Studien und Therapielinien entsprechen (A: DESTINY-Breast03 als Zweitlinientherapie; B: DESTINY-Breast01 und DESTINY-Breast02 als Drittlinientherapie). Im Folgenden werden für die beiden Teilanwendungsgebiete A und B spezifische Module 3 und 4 vorgelegt.</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-4 liegt die Produktinformation von Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu[®]) zugrunde (18).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationsbeschaffung für den Abschnitt 2.1 erfolgte sowohl durch eine gezielte Freihandsuche in spezifischen Literaturdatenbanken als auch durch die der EMA-Zulassungen vom 18.01.2021 und 11.07.2022 zugrunde liegenden Dokumente der Daiichi Sankyo Europe GmbH. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels wurde anhand öffentlich verfügbarer Publikationen aus der Literaturrecherche beschrieben. Für die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den administrativen Informationen wurde auf die deutsche Produktinformation für Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu[®]) zurückgegriffen.

Die Informationen für den Abschnitt 2.2 für das Anwendungsgebiet von Trastuzumab-Deruxtecan in Deutschland wurden der deutschen Produktinformation für Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu[®]) entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(20):5097-108.
2. Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, Abe Y, Agatsuma T. The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. *Chemical & pharmaceutical bulletin*. 2019;67(3):173-85.
3. Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*. 2007;26(45):6469-87.
4. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(31):3997-4013.
5. Rowinsky EK. The erbB family: targets for therapeutic development against cancer and therapeutic strategies using monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Annual review of medicine*. 2004;55:433-57.
6. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(20):3271-7.
7. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. September 2018;36(26):2736-40.
8. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (Kommission Mamma). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2022.
9. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, Naito H, Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer science*. 2016;107(7):1039-46.
10. Trail PA, Dubowchik GM, Lowinger TB. Antibody drug conjugates for treatment of breast cancer: Novel targets and diverse approaches in ADC design. *Pharmacol Ther*. 2018;181:126-42.
11. Daiichi Sankyo Inc. DESTINY-Breast01, Clinical Study Protocol Version 7.0, 14 October 2020.
12. Bax BD, Murshudov G, Maxwell A, Germe T. DNA Topoisomerase Inhibitors: Trapping a DNA-Cleaving Machine in Motion. *Journal of Molecular Biology*. 2019;431(18):3427-49.
13. Rinnerthaler G, Gampenrieder SP, Greil R. HER2 Directed Antibody-Drug-Conjugates beyond T-DM1 in Breast Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(5).
14. Nakada T. Discovery research and translation science of trastuzumab deruxtecan, from non-clinical study to clinical trial. *Translational and Regulatory Sciences*. 2021;3(2):65-71.
15. Takegawa N, Nonagase Y, Yonesaka K, Sakai K, Maenishi O, Ogitani Y, et al. DS-8201a, a new HER2-targeting antibody-drug conjugate incorporating a novel DNA topoisomerase I inhibitor, overcomes HER2-positive gastric cancer T-DM1 resistance. *Int J Cancer*. 2017;141(8):1682-9.

16. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82.
17. Goldenberg M. Trastuzumab, a recombinant DNA-derived humanized monoclonal antibody, a novel agent for the treatment of metastatic breast cancer *Clinical Therapeutics*. 1999;21(2):309-18.
18. European Medicines Agency. Enhertu® EPAR Produktinformation (vorläufige Version).
19. Nagayama A, Vidula N, Ellisen L, Bardia A. Novel antibody-drug conjugates for triple negative breast cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2020;12:1758835920915980.
20. Bon G, Pizzuti L, Laquintana V, Loria R, Porru M, Marchio C, et al. Loss of HER2 and decreased T-DM1 efficacy in HER2 positive advanced breast cancer treated with dual HER2 blockade: the SePHER Study. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2020;39(1):279.
21. Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Dawood S, et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(23):7381-8.
22. Ignatov T, Gorbunow F, Eggemann H, Ortmann O, Ignatov A. Loss of HER2 after HER2-targeted treatment. *Breast cancer research and treatment*. 2019;175(2):401-8.
23. Van Raemdonck E, Floris G, Berteloot P, Laenen A, Vergote I, Wildiers H, et al. Efficacy of anti-HER2 therapy in metastatic breast cancer by discordance of HER2 expression between primary and metastatic breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2021;185(1):183-94.
24. Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res*. 2014;16(2):209.
25. Garcia-Alonso S, Ocana A, Pandiella A. Trastuzumab Emtansine: Mechanisms of Action and Resistance, Clinical Progress, and Beyond. *Trends Cancer*. 2020;6(2):130-46.
26. Hunter FW, Barker HR, Lipert B, Rothe F, Gebhart G, Piccart-Gebhart MJ, et al. Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer. *Br J Cancer*. 2020;122(5):603-12.
27. Ocana A, Amir E, Pandiella A. HER2 heterogeneity and resistance to anti-HER2 antibody-drug conjugates. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):15.
28. Perez J, Garrigos L, Gion M, Janne PA, Shitara K, Siena S, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive metastatic breast cancer and beyond. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(7):811-24.
29. Nagai Y, Oitate M, Shiozawa H, Ando O. Comprehensive preclinical pharmacokinetic evaluations of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in cynomolgus monkeys. *Xenobiotica*. 2019;49(9):1086-96.
30. Girish S, Gupta M, Wang B, Lu D, Krop IE, Vogel CL, et al. Clinical pharmacology of trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate in development for the treatment of HER2-positive cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(5):1229-40.
31. Yamamoto H, Ando M, Aogi K, Iwata H, Tamura K, Yonemori K, et al. Phase I and pharmacokinetic study of trastuzumab emtansine in Japanese patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Japanese journal of clinical oncology*. 2015;45(1):12-8.
32. Lu D, Girish S, Gao Y, Wang B, Yi JH, Guardino E, et al. Population pharmacokinetics of trastuzumab emtansine (T-DM1), a HER2-targeted antibody-drug conjugate, in patients with

HER2-positive metastatic breast cancer: clinical implications of the effect of covariates. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74(2):399-410.